Ueber einen Fall eines xanthomatösen Granuloms von außergewöhnlicher Größe

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Max Bock
Medizinalpraktikant
aus Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 1936

Buchdruckerei Max Döres, Erlangen, Rückertstraße 1
1937

Dekan: Geheimrat Univ.-Prof. Dr. med. Jamin

Referent: Univ.-Professor Dr. med. Westhues

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Mai 1935 kam in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen ein Handtumor zur Operation, der ob seiner außergewöhnlichen Seltenheit und Größe wohl der Veröffentlichung wert ist, der mir deshalb von Herrn Professor Westhues in freundlicher Weise als Doktorarbeit überlassen wurde.

Es handelte sich um eine 34jährige Bauersfrau.

Familienanamnestisch konnte festgestellt werden, daß die Mutter der Patientin vor etwa 35 Jahren wegen einer Geschwulst an der linken Wange zweimal operiert wurde; angeblich war das erste Mal „nicht tief genug" operiert worden. Heute sei noch eine zwetschgenkerngroße, livid verfärbte Geschwulst in der Operationsgegend zu sehen. Die Patientin hat 4 Geschwister, die alle leben und gesund sind und 4 ebenfalls gesunde Kinder.

Als Kind hatte die Patientin Rachitis. Mit 4 Jahren wurden ihr beide Unterschenkel wegen Verbiegung nach außen osteotomiert. Im übrigen gibt die Patientin an immer gesund gewesen zu sein. Von einer Lebererkrankung, Diabetes oder Tuberkulose ist nichts bekannt.

Vor etwa 13 Jahren bemerkte die Patientin eine kleine Geschwulst über dem linken Handrücken und begab sich deshalb zum Arzt, der ein Ueberbein über dem 3. Metacarpalknochen diagnostizierte und die Patientin in das Bamberger Krankenhaus zur Operation einwies.

Dort wurde eine Operation abgelehnt, da die Röntgenaufnahme eine Knochenaufhellung ergeben hatte, sodaß die Diagnose „Tuberkulose" gestellt wurde. Es wurde deshalb eine antituberkulöse Kur eingeleitet mit Einspritzungen in den Krankheitsherd, Röntgenbestrahlung usw. Die Kur war erfolglos. Der Krankheitsherd verbreitete sich in den folgenden Jahren langsam über die ganze Hand, sodaß der behandelnde Arzt mehr und mehr die Diagnose „Sehnenscheidenfungus" für wahrscheinlich hielt, obwohl von Tuberkulose sowohl in der Familie, als auch bei der Patientin selbst nichts beobachtet worden war. Die Patientin lehnte eine weitere Behandlung ab, da die Geschwulst auf keine Maßnahme reagierte, sondern im Gegenteil stetig langsam weiterwuchs.

Da die Beschwerden im Laufe der Zeit immer unerträglicher wurden und die linke Hand kaum mehr gebrauchsfähig war, begab sich die Patientin auf Anraten ihres Arztes in die hiesige chirurgische Klinik.

Befund: Bei der kräftigen, in gutem Ernährungs- und Kräftezustand befindlichen Patientin läßt sich außer dem Tumor der Hand keinerlei krankhafter Befund erheben. Kein Eiweiß oder Zucker im Urin.

Am Dorsum der linken Hand ist ein über den Handrücken verteilter gut faustgroßer Tumor von derb-elastischer Konsistenz festzustellen, der mit der Unterlage verwachsen, auf die Palmarfläche durchgebrochen ist und in der Daumballengegend gut gänseeigroß prominiert. Sämtliche Finger, der Mittelfinger etwas stärker als die übrigen, werden in leichter Beugekontraktion gehalten.

Das Röntgenbild zeigt außer geringen Druckerscheinungen keinerlei Veränderungen an den Knochen.

Die Operation wurde vom Chef der Klinik, Herrn Professor Goetze, in Plexusanästhesie durchgeführt.

Operationsbefund: Das außerordentlich derbe und mit der Umgebung verwachsene Gebilde wurde von dorsal und von volar her herauspräpariert. Es gelang das aber nicht an allen Stellen, da Einbrüche in das Handgelenk und in die kleinen Gelenke der Handwurzelknochen vorhanden waren und die Geschwulst zwischen allen 5 Metacarpalknochen von dorsal nach volar durchgebrochen war. Dennoch war ein eigentliches infiltratives Wachstum nirgends festzustellen. Die Sehnen mußten überall aus der Geschwulst herauspräpariert werden. Sie war stellenweise knorpelhart. Am Schlusse der Operation war die Beweglichkeit aller Finger gut erhalten.

Der Bericht über das Ergebnis der histologischen Untersuchung im hiesigen pathologischen Institut wurde mir von Herrn Professor Kirch in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt. Er lautet:

„Eingesandt wurden uns Gewebsstücke, von denen das eine etwa handflächengroß und groblappig ist; die beiden andern sind etwas kleiner, ungefähr je hühnereigroß. Nach dem Anschneiden finden sich keine erkennbaren Hohlräume, sondern es liegt ein festweiches, solides, tumorverdächtiges Gewebe von heller bis buttergelber, fleckiger Farbe vor, das z. T. auch bräunliche Einlagerungen erkennen läßt. Auch einzelne nekrotische Herde sind darin mitvorhanden.

Histologisch liegt ein ziemlich zellreiches entzündliches Granulationsgewebe mit reichlichen Xanthomzellen vor. Dabei sind die Xanthomzellen vielfach in größeren Nestern und Läppchen zusammengelagert, entsprechend dem makroskopischen buttergelben Aussehen. Die Xanthomzellen beherrschen vielfach das Bild. An anderen Stellen aber liegen dichtgelagerte Granulationsgewebszellen vor und dabei sind dann besonders viele Plasmazellen nachzuweisen, vielfach besonders deutlich perivasal angeordnet. Die makroskopisch bräunliche Fleckung beruht auf Eisenpigment, das vielfach eingestreut ist und besonders intrazellulär gelagert ist. Bei den schon mit bloßem Auge erkannten Nekrosen handelt es sich um gleichartiges, nur eben nekrotisches Gewebe mit Einlagerung von Hämatoidinkristallen und Einstreuung einiger Leukocyten. Von einer Tuberkulose oder einer sonstigen spezifischen Entzündung ist nichts zu erkennen. Bisher haben sich auch keine Anhaltspunkte dafür gewinnen lassen, daß sich hinter dem dichtzelligen Granulationsgewebe doch noch ein echter Tumor verbirgt. Es sind auch gar keine Mitosen nachzuweisen. Wir werden jedoch für alle Fälle das Material nach Einbettung noch genauer durchsuchen und ergänzend berichten. Bemerkt sei aber schon jetzt, daß für derartige eisenhaltige und xanthomatöse Bildungen die Lokalisation gerade an Sehnenscheiden und außerdem an Fascien und Gelenken besonders typisch ist und namentlich im Bereich der Hände und Füße. In solchen Fällen ist auch grundsätzlich die Unterscheidung zwischen Granulomen einerseits und einem echten Blastom, und zwar einem Sarkom, andrerseits sehr schwierig. Die sonst meist mitvorhandenen Riesenzellen fehlen hier allerdings fast ganz.

Ergänzungsbericht: Bei weiterer sehr gründlicher Untersuchung, auch an der uns nachträglich noch überbrachten zweiten Hälfte des Gebildes, fand sich im wesentlichen immer wieder das gleiche histologische Bild. Dieses wechselt nur etwas in der mengenmäßigen Verteilung seiner Einzelelemente. Stellenweise fehlen die Xanthomzellen, bezw. sind nur spärlich vorhanden. Auch Eisenpigment und Nekrotisierungen werden auf weite Strecken hin vermißt. Neu ist jetzt das Vorhandensein von Russelschen Körperchen in den Plasmazellherden und der Nachweis einiger Mitosen, im ganzen aber doch relativ wenig. Die Möglichkeit eines Sarkoms und speziell eines Retothelsarkoms ist jetzt gegeben, doch halte ich das nach allem für unwahrscheinlich, denn zu einem Sarkom paßt nicht recht die relative Spärlichkeit der Mitosen und das Fehlen von Kernatypien.

Eine ganz sichere Entscheidung ist meines Erachtens nicht zu treffen. Das gilt nicht nur für den vorliegenden Fall, sondern grundsätzlich für derartige Gebilde überhaupt.

Diagnose: Großes, xanthomatöses, eisenhaltiges Granulom der Sehnenscheide (Sarkom nicht sicher auszuschließen, aber unwahrscheinlich)."

Im November 1935 fand sich die Patientin zu einer ambulanten Nachuntersuchung in der hiesigen chirurgischen Klinik ein.

Auf der Volar- und Dorsalseite der linken Hand fand sich je eine 15 cm lange, sehr gut verheilte Operationsnarbe. Die Finger waren, außer der schon vor der Operation bestandenen, bereits erwähnten, leichten Beugekontraktur, relativ gut beweglich. Es war kein Anzeichen für ein Recidiv zu erkennen.

Bei dieser Gelegenheit konnte ich unter sterilen Kautelen eine Blutentnahme machen und sie dem chemischen Laboratorium der medizinischen Klinik zur Feststellung des Cholesterinspiegels übergeben. Die nach der Methode von Autenrieth vorgenommene Untersuchung ergab das vollkommen unerwartete Resultat von 50 mg% Gesamtcholesterin. Meine Zweifel an der Richtigkeit des Ergebnisses veranlaßten Herrn Dr. Reindel zu einer sorgfältigen Nachkontrolle. Dabei ergab sich, daß die Untersuchung von 2 geübten Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt worden war und beide zum gleichen Ergebnis gekommen waren. Auch die Nachprüfung der Apparatur ergab deren Zuverlässigkeit, sodaß irgendwelche Fehlerquellen bei der Untersuchung weitgehend ausgeschlossen werden konnten.

Unter „Xanthomen" im allgemeinen versteht man die verschiedenartigen, meist derbelastischen Gebilde, die knolligen und gelappten Bau zeigen und schon makroskopisch gelbliche und bräunliche Flecken erkennen lassen, die ihnen häufig ein marmoriertes Aussehen verleihen. Histologisch sind sie gekennzeichnet durch die Anwesenheit von Xanthomzellen, die durch Lipoidinfiltration ihr helles, wabiges Aussehen erhalten. „Xanthomatöse Mischtumoren" nennt man die meist vom straffen Bindegewebe der Fascien, Sehnen und Gelenke ausgehenden, vorwiegend singulär auftretenden xanthomatösen Gebilde, die ihren Lieblingssitz an den Extremitäten, vornehmlich im Bereich der Hände und Füße, haben.

Bei Durchsicht der einschlägigen Literatur zeigt sich zunächst, daß erst in den Arbeiten der jüngeren Zeit eine einigermaßen einheitliche Nomenklatur für die xanthomatösen Tumoren

zu finden ist. Es ist dies wohl ihren mannigfältigen Erscheinungsformen und ihrer verschiedenen zum Teil noch ungeklärten Aetiologie zuzuschreiben. Die erste umfassendere und bisher allgemeingültige Einteilung stammt von Aschoff-Kammer.

Sie unterscheidet:

I. Echte Xanthome, die gekennzeichnet sind durch die Lebensfähigkeit ihrer Zellen.
   1. reine Xanthome, die nur aus wabigen Xanthomzellen aufgebaut sind.
   2. xanthomatöse Mischgewülste, z. B. Fibroxanthome, Sarcoxanthome, Fibrosarcoxanthome etc.

II. Xanthelasmen, d. s. Geschwülste mit xanthomähnlichen Zellen mit Neigung zu zentralem Zerfall, die vorübergehende Bildungen darstellen, die auf dem Boden von Stoffwechselstörungen (Lebererkrankungen, Diabetes usw.) entstanden sind.

III. Pseudoxanthome, Bildung von xanthomähnlichen Zellen an Stellen wo frei gewordene Fettmassen der phagocytären Resorption unterliegen.

Dem jetzigen Stande der Kenntnisse von den xanthomatösen Gebilden wird wohl am besten die Einteilung von Seyler gerecht. Darnach unterscheidet man:

I. Infiltrationsxanthome, verbunden mit Hypercholesterinämie.
   1. (vorwiegend) singuläre Xanthome mit Hypercholesterinämie unbekannter Ursache
      a) echte Blastome
      b) Granulome.
   2. symptomatische Xanthome mit bestehender Hypercholesterinämie bei Stoffwechselkrankheiten (Lebererkrankungen mit Icterus, Diabetes usw.)

II. Resorptionsxanthome (anstatt des Aschoffschen Namens Pseudoxanthome, der zu falschen Deutungen Anlaß geben könnte.) Lipoidmassen, die durch örtlichen Zellzerfall frei werden, werden von den umgebenden Zellen resorbiert; es kommt zur Bildung von Xanthomzellen.

Man kann dabei histologisch nicht erkennen, ob die Xanthomzellen auf diese Weise oder durch Infiltration doppelt-

brechender Cholesterinester aus dem Blute entstanden sind. Es erscheint deshalb zweckmäßig die Bezeichnungen „Pseudoxanthome“ bezw. „Pseudoxanthomzellen“ vollkommen fallen zu lassen und in diesen Fällen von „Resorptionsxanthomen“ bzw. „Resorptionsxanthomzellen“ zu sprechen.

Neuerdings bringt Urbach folgende Einteilung:

I. Xanthelasmen

1. Infiltrationsxanthelasmen (als Folge einer allgemeinen Cholesterinstoffwechselstörung)
2. Resorptionsxanthelasmen (infolge lokal vermehrten Cholesterinangebotes; sie entsprechen den „Pseudoxanthomen“).

II. Xantheloide (Tumoren bei denen doppeltbrechende Substanzen als Zeichen regressiver Vorgänge auftreten: diese können primär sowohl echte Blastome als auch Granulome sein).

III. Xanthome, seltene Neubildungen, bei denen von Anbeginn an die Lipoidspeicherung eine wesentliche Eigentümlichkeit der Geschwulst in allen ihren Teilen darstellt und die ausgesprochene Neigung zu infiltrativem Wachstum in die Nachbarschaft hat.

Doch möchte ich der Einteilung von Seyler den Vorzug geben, da sie von einheitlicheren Gesichtspunkten ausgehend, eine wesentlich bessere Klarheit und Uebersicht in dem Komplex der mannigfachen xanthomatösen Bildungen bietet. Nach Seylers Einteilung wäre unser Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Gruppe I, 1 der xanthomatösen Granulome einzureihen; denn wenn auch histologisch die Diagnose nicht vollkommen sicher gestellt werden konnte, so spricht doch auch der klinisch absolut gutartige Verlauf des Leidens gegen die Diagnose „Sarkom“.

Es ist dies die Gruppe, die zuerst von französischen Autoren (Heurteux, Bonjours, Malherbe) als gelappte, haselnuß- bis hühnereigroße Tumoren beschrieben wurde. Diese Tumoren werden von den genannten Autoren als relativ gutartig bezeichnet, da sie nicht metastasieren; sie sind histologisch gekennzeichnet durch ihr sarkomartiges Aussehen (spindelige Zellen), durch die Anwesenheit von gelbbraunem Eisenpigment, von Nestern wabiger Xanthomzellen und großer Riesenzellen, welch letztere für „Myeloplaxen“ gehalten wurden; deshalb er-

hielten diese Tumoren den wenig empfehlenswerten Namen „Myelome", der von der Bezeichnung „Xanthome en tumeurs" abgelöst wurde.

Hartert beschreibt einen ähnlichen Fall und hält ihn, übereinstimmend mit Kammer, für ein „Riesenzellxanthosarkom".

Spieß beschreibt in einer Arbeit 4 eigene und 20 Fälle anderer Autoren, die im wesentlichen gekennzeichnet sind durch langsames Wachstum, ihre Lokalisation an den Extremitäten, ihre Gutartigkeit, den Gehalt an Hämosiderin, vielkernige Riesenzellen und Xanthomzellen. Er schlägt für diese Tumoren den Namen „hämosiderinführendes Sarcoma gigantocellulare xanthomatodes" der Sehnenscheiden und Aponeurosen vor. Es ist meines Erachtens in Zweifel zu ziehen, daß es sich bei diesen Fällen durchwegs um Sarkome handelte. Spieß spricht verschiedene Male nur von „sarkomartigem Aussehen" und betont die absolute Benignität der Tumoren. Es ist vielmehr anzunehmen, daß es sich auch um Fälle von dichtzelligen, xanthomatösen Granulomen bezw. um „Uebergangsformen" handelte. Diese letzte Möglichkeit wird besonders von Seyler in einer Arbeit betont.

Fleissig kommt auf Grund von über 20 von verschiedenen Autoren herangezogenen und auf Grund eigener Fälle zu dem Schluß, daß es sich bei den xanthomatösen Mischtumoren überhaupt nicht um echte Geschwülste, sondern um Sehnenscheidengranulome handle. Auch Arzt und Weil ziehen auf Grund verschiedener Fälle den echten Geschwulstcharakter der sog. xanthomatösen Riesenzellsarkome in Frage.

Demgegenüber treten Spieß und Rosenthal für den echten Geschwulstcharakter der xanthomatösen Mischtumoren ein; auch Kaufmann spricht in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie von echten Geschwülsten „besonderer Art".

Kirch konnte in neuerer Zeit eine Reihe von Xanthomfällen untersuchen, für die er den echten Blastomcharakter nicht in Zweifel ziehen konnte. Seyler konnte auf Grund von zehn Fällen feststellen, daß es nicht immer sicher zu entscheiden sei, ob es sich um Riesenzellsarkome oder Granulome handle. Kirch schließt sich der Meinung Seylers an, wenn er schreibt: „Heute wissen wir, daß diese xanthomatösen Neubildungen von Fall zu Fall behandelt werden müssen."

In unserem Fall deutet der Befund des entzündlichen Granulationsgewebes und der Plasmazellen (auf die Fleissig großen diagnostischen Wert legt), der Mangel an Mitosen und das

Fehlen von Kernatypien, mit relativer Sicherheit auf die Diagnose „Xanthomatöses Granulom“ hin. Die hier gefundenen Russelschen Körperchen werden in der Literatur in diesem Zusammenhang nur einmal erwähnt und zwar bei der Beschreibung eines Falles von „Xanthelasma areolare multiplex“ durch Arzt.

Was die Herkunft der Xanthomzellen betrifft, so hielt man früher an deren mesodermalem Charakter fest. Seitdem Kirch auf Grund verschiedener Fälle feststellen konnte, daß „echte Blastome der allerverschiedensten Art und Lokalisation xanthomatös sein können“ und mit ihm auch andere Autoren wie Ucke, Petri, Corten, Dubs, zur gleichen Feststellung kamen, wissen wir, daß Xanthomzellen durch Lipoidinfiltration genetisch verschiedenartiger Zellen zustande kommen können.

Das klinische Verhalten der xanthomatösen Granulome ist ein absolut gutartiges. Charakteristisch ist das außerordentlich langsame Wachstum. Hierfür ist unser Fall ein schlagendes Beispiel; war doch das Gebilde im Laufe von 13 Jahren zu seiner außergewöhnlichen Größe herangewachsen. Ist schon diese Länge der Wachstumsdauer eine außerordentliche Seltenheit (nur Körner beschreibt ein „cystisches Xanthom“ der Kniegegend, das im Laufe von 17 Jahren entstanden war), so habe ich in der Literatur kein solides, xanthomatöses Gebilde von derartiger Größe beschrieben gefunden. Unser Fall scheint also das größte bisher beschriebene, solide, xanthomatöse Granulom zu sein. Kirch schreibt hinsichtlich der xanthomatösen Granulome: „Sie wachsen meist langsam und bleiben meist klein.“

Die Forderungen der Benignität sind in unserem Falle vollkommen erfüllt. Außer der schon erwähnten langen Wachstumsdauer konnte keinerlei infiltrierendes Wachstum, keine Metastasen, keine Kachexie und bisher auch kein Recidiv beobachtet werden. Bei vielen in der Literatur beschriebenen Recidiven von xanthomatösen Tumoren war das Wiederauftreten der Tumoren sicherlich bedingt durch mangelhafte Excision oder es hatte sich dabei um echte xanthomatöse Sarkome gehandelt. In unserem Falle konnte wegen der Einbrüche des Gebildes in die Gelenke eine radikale Excision nicht vorgenommen werden, sodaß die Bildung eines Recidivs im Laufe der Zeit durchaus im Bereich der Möglichkeit liegt.

Die Therapie xanthomatöser Tumoren kann im allgemeinen immer nur eine chirurgische sein im Sinne einer Excision im gesunden Gewebe, niemals aber, wie es um die Jahrhundertwende noch gefordert und auch durchgeführt wurde, die Amputation der etwa befallenen Extremität. Neuerdings konnte

Bürger die günstige therapeutische Wirkung einer monatelangen cholesterin- und fettarmen Pflanzenkost feststellen. Doch wird diese in ihrem Enderfolg doch unsichere konservative Therapie im allgemeinen für die Fälle vorbehalten bleiben, die einer chirurgischen Therapie nicht oder nur schwer zugänglich sind (z. B. die meist multiplen xanthomatösen Bildungen der Haut, besonders der Augenlider).

Nun zur schwierigen Frage der Aetiologie.

Pinkus und Pick haben als erste darauf hingewiesen, daß die Ursache der sog. symptomatischen Xanthome (bei Leberkrankheiten, Diabetes etc.) eine Hypercholesterinämie ist. Bei den Xanthomen en tumeurs nahmen sie einen lokalen Ablauf der Cholesterininfiltration an und setzten so in Analogie die lokale und allgemeine Amyloidose, eine Annahme, die später von Kirch widerlegt wurde.

Lubarsch nimmt eine Ueberschwemmung der Säfte mit lipoiden Zerfallsprodukten und Anhäufung in den Lymphbahnen an. Er sieht in der Cholesterinämie und in der Stauung des Cholesterins 2 notwendige Bedingungen zur Ablagerung des Cholesterins und bezeichnet die echten Xanthome als „Stauungsgeschwülste".

Hoessli nimmt als obligatorische Bedingung zur Entstehung xanthomatöser Gebilde eine Cholesterinämie an und fordert als zweite Bedingung irgendeinen örtlichen Reiz oder eine Läsion. In einem von ihm beschriebenen Fall macht er einen vorausgegangenen Gelenkrheumatismus für die örtliche Cholesterinablagerung verantwortlich. Die Bildung der Xanthomzellen sei dann eine sekundäre Infiltration der örtlichen Bindegewebszellen.

Weil nimmt als Ursache xanthomatöser Bildungen ebenfalls eine allgemeine Hypercholesterinämie an. Als 2. Faktor schuldigt er auf Grund eines beschriebenen Falles ein vorausgegangenes Trauma an, das den Anlaß zur Ablagerung des im Blut vermehrten Cholesterins gegeben habe.

E. Schmidt: „Cholesterin stammt im wesentlichen aus der Nahrung (Aschoff). Nebennieren und Geschlechtsdrüsen haben lediglich die Fähigkeit Cholesterin aufzuspeichern. Das Cholesterin kommt durch die Nahrung in den Darm, wird dort resorbiert, kommt direkt in die Leber und wird von da in die Galle ausgeschieden. Bei starker Dichtigkeit des Leberfilters erfolgt Stauung des Cholesterins im Blut und Ablagerung in bestimmten Organen (Nebennierenrinde, Hoden, Fettdepots). Die Geschlechtshormone können hemmend auf die Ausschwem-

mung des Cholesterins aus den Depots wirken." Bei einem von ihm beschriebenen Fall beobachtete er ein Abfallen des Cholesterinspiegels während der Menstruation zur Norm und gleichzeitig ein stärkeres Wachstum eines schon bestehenden Xanthoms. Er schließt daraus, daß also um diese Zeit eine vermehrte Infiltration des Xanthoms mit Cholesterin vom Blute aus stattfand, die so stark war, daß der vorher erhöhte Cholesterinblutspiegel normal wurde. Bei jeder Xanthombildung sei zu irgendeiner Zeit eine Hypercholesterinämie vorhanden, manchmal durch Cholesterinausschwemmung aus den Depots. Als zweites Moment zur Xanthomentstehung fordert Schmidt eine spezifische Zelldisposition, die Siemens als „Cholesterophilie" bezeichnet und ist der Ansicht, daß die Disposition der Haut zur Cholesterinspeicherung durch die Hypofunktion innersekretorischer Drüsen geschaffen werde.

Siemens, der Xanthomfälle mit normalem und erniedrigtem Cholesterinblutspiegel beschreibt, ist der Ansicht, daß Xanthombildungen im allgemeinen wohl einhergingen mit Hypercholesterinämie, daß in Fällen von normalem oder erniedrigtem Cholesterinblutspiegel aber eine erhöhte „Cholesterophilie" (= Konstitutionsanomalie der betreffenden Zellkomplexe im Sinne gesteigerter Affinität zu Cholesterinfettsäureestern) angenommen werden müsse.

Krompecher denkt an eine Zelldekonstitution auf Grund nervöser Störungen des sympathischen Systems.

Rosenthal-Braunisch stellen die primäre Bedeutung der Hypercholesterinämie bei Xanthomfällen, auf Grund genau beobachteter Fälle mit erniedrigtem Blutcholesteringehalt, in Frage und nehmen mit Aschoff eine zu starke Dichtigkeit des Leberfilters an. Infolge der sofortigen Ablagerung des Cholesterins sei aber keine Hypercholesterinämie nachweisbar. Dabei sind sie mit Chvostek der Ansicht, daß eine primäre Dekonstitution der Zelle wahrscheinlich sei.

Kirch kommt auf Grund genau beobachteter Fälle zu dem Schluß, „daß die Genese sämtlicher, sonst so mannigfacher Xanthomformen wohl eine einheitliche ist, bedingt durch eine Störung des allgemeinen Cholesterinstoffwechsels". Kirch ist weiterhin der Ansicht, „daß die Hypercholesterinämie von gewissen zeitlichen Schwankungen abgesehen, einen Dauerzustand darstellt und wohl als chronische Störung des allgemeinen Cholesterinstoffwechsels auf dem Boden einer Konstitutionsanomalie aufzufassen ist". Er stützt sich dabei auf Fälle, bei

denen lange Zeit nach der Excision der xanthomatösen Gebilde noch eine Hypercholesterinämie bestand. Eine Reihe von Autoren jüngerer Zeit bestätigen die Ansicht von Kirch, so Gauhl, Körner, Lobeck, Seyler, Wustmann.

Dagegen veröffentlicht J. Dubs einen Fall eines Uteruskarzinoms mit Xanthomzellennestern, wobei der Blutcholesterinspiegel erniedrigt war und in der unmittelbaren Umgebung der xanthomatösen Herde keine Zerfallserscheinungen waren, die eine lokale Resorption als Erklärung des Auftretens von xanthomatösen Zellen zuließen. Sie betont dabei, daß nach Untersuchungen von Neumann und Heumann in der Klimax eine Anreicherung von fettartigen Substanzen (besonders Cholesterin) im Blute erfolge. Auch wenn früher Hypercholesterinämie bestanden haben sollte, so sei es doch auffallend, daß trotz der angeblich häufigen Cholesterinämie in der Klimax und der zu dieser Zeit häufigen Uteruskarzinomen, also trotz erfüllter Vorbedingungen, Xanthomzellenbildungen dabei so selten seien. Dem ist vielleicht entgegenzuhalten, daß dabei eben doch nicht alle Vorbedingungen erfüllt sind, daß vielmehr ein zweites Moment im Sinne einer Lymphstauung oder (nach Perri) einer Blutstauung oder auch einer gewissen örtlichen Zelldisposition hinzukommen muß und daß erst eine derartige Kombination von Vorbedingungen zur Xanthomzellenbildung führt.

Nach Hueck ist die Hypercholesterinämie bei xanthomatösen Bildungen nicht absolute Regel. Den Grund der Neigung der xanthomatösen Ablagerungen zum straffen Gewebe der Gelenkbänder, Periost usw. sieht er in dem Gehalt dieser Gewebe an bestimmten chemischen Stoffen. Die verlangsamte Strömung der Gewebssäfte kann leicht zu einer Verschiebung des H/OH-Gleichgewichts führen. Diese könnte auch vorübergehender Natur sein, das einmal ausgeflockte Cholesterin aber lange an Ort und Stelle liegen bleiben. Es erscheint Hueck fraglich, ob wir die Hypercholesterinämie als unmittelbare ursächliche Veranlassung der Cholesterinspeicherung in den Xanthomzellen ansehen dürfen. Es wäre durchaus vorstellbar, daß das konstitutionelle Moment bei dieser Erkrankung im Blut und bestimmten mesenchymalen Geweben gleichzeitig oder auch lokal in einzelnen bestimmten Geweben in der oben beschriebenen Zustandsänderung des Cholesterins oder seines Lösungsmittels bestünde.

Bürger, der die xanthomatösen Krankheitsbilder unter dem Namen „Lipoidgicht“ zusammenfaßt, ist der Ansicht, daß dabei an der „Tropfenbildung“ alle im Blut vorkommenden Lipoide

in bisher nicht übersehbarer Weise beteiligt sind, also neben Cholesterin und Cholesterinestern auch die Phosphatide und Neutralfette. „Bei nicht erhöhtem Cholesterinspiegel ist zu sagen, daß erst die Kenntnis der Höhe des Gesamtlipoidspiegels uns über das Vorliegen einer Lipoidstoffwechselanomalie aufklären kann." Auch Urbach ist der Ansicht, daß man in jedem Falle die Gesamtmenge aller fettigen Bestandteile (sog. Lipoide) des Blutes und des Gewebes bestimmen müsse und daß erst nach Berücksichtigung der quantitativen Verteilung der Lipoidbestandteile, vor allem aber ihrer Beziehungen zueinander (z. B. Cholesterin — Cholesterinesterquotient) Schlüsse hinsichtlich der Art einer Lipoidstoffwechselstörung gezogen werden können.

Thannhauser bezeichnet die „essentielle Xanthomatose" als die relativ häufigste Störung des Cholesterinstoffwechsels. Das einheitliche Bild der Xanthomknoten werde in späteren Stadien durch sekundäre Veränderungen verwischt durch Einwandern von Fibroblasten, Histiocyten etc., sodaß schließlich das Gebilde eines Granuloms entstehe.

Wenn wir zusammenfassen, so ist zunächst festzustellen, daß, infolge unserer mangelnden Kenntnisse über den Cholesterinstoffwechsel und seine Anomalien, für die xanthomatösen Erkrankungen eine Anzahl von Erklärungsversuchen mehr oder weniger hypothetischer Natur bei verschiedenen Autoren zu finden ist.

Während eine geringe Anzahl von Autoren eine Hypercholesterinämie für die Entstehung xanthomatöser Gebilde ablehnt, ist die Mehrzahl der Ansicht, daß Hypercholesterinämie als Ausdruck einer chronischen Störung des allgemeinen Cholesterinstoffwechsels die obligate Bedingung für das Zustandekommen von Infiltrationsxanthomen ist, wobei in einem Falle die Ursache der Hypercholesterinämie bedingt ist durch Stoffwechselkrankheiten (Leberkrankheiten, Diabetes, etc.), (dabei entstehend die sog. symptomatischen Xanthome), während im anderen Falle (der Entstehung xanthomatöser Blastome oder Granulome) die Ursache der Hypercholesterinämie ungeklärt ist. Es sei hier aber erwähnt, daß in jüngster Zeit Thannhauser auf Grund der Tatsache, daß diabetische Xanthome gerade bei leichten Diabetikern vorkommen, zu dem Schlusse kommt, daß das diabetische Hautxanthom nicht das Begleitsymptom einer gewöhnlichen diabetischen Störung sei, sondern daß das Xanthom der Haut als gleichsinnig mit einer xanthomatösen Veränderung des Pankreas zu setzen sei. Die Störung des Cho-

lesterinstoffwechsels führe also gleichzeitig zur Xanthombildung des Pankreas und der Haut. Thannhauser kommt deshalb zur Ablehnung des Begriffes der symptomatischen (sekundären) Xanthombildung.

Auf Grund der Ausführungen von Bürger und Urbach liegt die Feststellung nahe, daß die Ursache der xanthomatösen Erkrankungen in einer Störung des gesamten Lipoidstoffwechsels begründet liegt, die sich zwar häufig in einer meßbaren Hypercholesterinämie manifestiert, daß aber Fälle mit normalem oder wie der unsere mit erniedrigtem Cholesterinspiegel nicht zu dem Schlusse berechtigen eine Lipoidstoffwechselstörung als Ursache für die xanthomatösen Erkrankungen abzulehnen. Es wird also in Zukunft erforderlich sein, bei Xanthomfällen eine Untersuchung des gesamten Lipoidstoffwechsels vorzunehmen.

Diese eine Bedingung genügt jedoch nicht, das Auftreten xanthomatöser Bildungen zu erklären, da viele Fälle von Hypercholesterinämie bekannt sind ohne daß es dabei zur Entstehung xanthomatöser Gebilde gekommen ist. Hypercholesterinämie allein würde auch nicht erklären, warum gerade die xanthomatösen Blastome und Granulome nur singulär und an gewissen Prädilektionsstellen auftreten. Als zweite Bedingung für das Entstehen xanthomatöser Gebilde kommt noch hinzu die Möglichkeit vorausgegangener Traumen oder chronischer Reize, Lymph- oder Blutstauung mit „einer Verschiebung des H/OH-Gleichgewichts“ und nicht zuletzt die Möglichkeit einer besonderen Zelldekonstitution im Sinne der „Cholesterophilie“.

Die Meinung, daß die Tumorbildung den Anlaß zu einer Hypercholesterinämie geben könnte, ist sicher abzulehnen, da erstens eine Reihe von Fällen bekannt ist, bei denen nach Excision des xanthomatösen Tumors die Hypercholesterinämie noch jahrelang bestand und zweitens — um mit Bürger zu sprechen — „da es nicht angängig ist, zu sagen, daß ein aus unbekannten Ursachen sich entwickelndes Granulom wieder aus unbekannten Ursachen Lipoide zu speichern beginnt“.

Wenn wir daraufhin unseren Fall prüfen, so haben wir uns zunächst mit dem in einwandfrei durchgeführter Untersuchung gefundenen Cholesterinwert von 50 mg%, der einem Drittel der Norm entspricht, auseinanderzusetzen. Wir sind weit davon entfernt, auf Grund dieses in einer einmaligen späteren Untersuchung gefundenen Ergebnisses die These von der chronischen Störung des Lipoidstoffwechsels als Entstehungsursache für xanthomatöse Erkrankungen in Zweifel zu ziehen. Außer-

dem steht fest und ist durch wiederholte Untersuchungen verschiedener Autoren bekräftigt, daß der Cholesterinblutspiegel zeitweise großen Schwankungen unterliegt. Dabei liegt die untere physiologische Schwankungsbreite nach Hueck etwa bei 60 mg% Gesamtcholesterin. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Blutentnahme zufällig zu einem derartigen Zeitpunkt des physiologischen Tiefstandes des Cholesterinblutspiegels gemacht wurde. Außerdem ist ein Unsicherheitsfaktor bei der Untersuchung immerhin doch in Betracht zu ziehen, da die Untersuchungsmethode nach Autenrieth an sich verhältnismäßig ungenaue Werte liefert. Es ist denkbar, daß eine Störung des Gesamtlipoidstoffwechsels bei der Patientin vorliegt, die durch die alleinige und einmalige Untersuchung auf Cholesterin nicht offenbar geworden ist. Nach Hueck wäre auch an eine „vorübergehende Zustandsänderung des Cholesterins oder seines Lösungsmittels" zu denken. Naturgemäß sind derartige Annahmen infolge ihres hypothetischen Charakters nicht voll auswertbar. Weitergehende Schlüsse über den inneren Zusammenhang zwischen xanthomatösen Bildungen und Anomalien des Lipoidstoffwechsels können erst gezogen werden, wenn wir genauere Kenntnisse über den Lipoidstoffwechsel und seine Störungen haben. Vielleicht spielen auch irgendwelche innersekretorischen Störungen mit, die eine vorübergehende Cholesterinausschwemmung aus den Depots verursacht haben. Wir haben dafür in unserem Falle allerdings keinerlei Anhaltspunkte; denn es sind weder anamnestisch noch bei der Untersuchung irgendwelche Anzeichen dafür gefunden worden. Gegen irgendwelche ovarielle Störungen spricht das Alter und auch die Vorgeschichte (keinerlei Menstruationsstörungen, 4 normale Geburten).

Schließlich sei noch erwähnt, daß die Bildung der Xanthomzellennester im Sinne der Resorptionsxanthome nicht anzunehmen ist, da größere gewebliche Zerfallsherde in der Umgebung fehlten.

Inwieweit Lymphstauung, Zelldekonstitution oder chronische Reize bzw. Läsionen zum Zustandekommen des Granuloms eine Rolle spielten, ist kaum zu entscheiden. Die Injektionsbehandlung kann bis zu einem gewissen Grade hier herangezogen werden. Sie hat sicher zu weiterer starker, entzündlicher Granulationsgewebsbildung Anreiz gegeben (worauf auch die Anwesenheit der vielen Plasmazellen hinweist), sodaß das Gebilde eine derartig außergewöhnliche Größe erreichen konnte.

Die Entstehung unseres xanthomatösen Granuloms fände im ganzen also folgende Erklärung:

Es ist, vermutlich auf dem Boden einer chronischen Lipoidstoffwechselstörung, primär zur massigen Infiltration von Zellen mit Lipoiden und dadurch zur Bildung von Xanthomzellen gekommen. Durch mechanische, gewebliche und irgendwelche andere Reize kam es wohl sekundär zum Einwandern bindegewebiger Elemente, sodaß schließlich das Bild eines xanthomatösen Granuloms entstand.

Hinsichtlich der Vererbung xanthomatöser Bildungen sind von der englischen Xanthomkommission folgende Forderungen aufgestellt worden:

1. Auftreten der Geschwülste vor der Pubertät,
2. Fehlen einer nachweisbaren Lebererkrankuug,
3. Freibleiben der Augenlider,
4. Vorkommen ähnlicher Erkrankungen in der Ascendenz oder bei Geschwistern.

Arzt hält die dritte Forderung für unzutreffend; außerdem sind nach seiner Ansicht nur jene Xanthomformen zu den erblichen zu rechnen, die von der Haut ausgehen.

Das primär Vererbliche ist nach E. Schmidt die Störung im innersekretorischen Stoffwechsel. Durch die Hypofunktion der Drüsen würde die Disposition der Haut zur Cholesterinspeicherung geschaffen. Nach neueren Untersuchungen von Fassold sind die familiären Xanthombildungen dominant erblich; Voraussetzung ist dabei das Auftreten der Erscheinungen vor der Pubertät.

In unserem Fall konnte zwar festgestellt werden, daß bei der Mutter eine Geschwulst an der linken Wange vorgekommen sei, doch ist es mir leider nicht gelungen über die Natur dieses Tumors nähere Aufschlüsse zu erhalten. Die in der Anamnese geschilderte livide Farbe dieses Tumors macht es außerdem unwahrscheinlich, daß es sich hier um eine xanthomatöse Bildung handelte. Bei Geschwistern und Kindern der Patientin ist von Xanthombildungen nichts bemerkt worden. Da in unserem Falle das xanthomatöse Gebilde erst mehrere Jahre nach der Pubertät auftrat und eine gesetzmäßige Vererbung in der Familie nicht festgestellt werden konnte, können wir unseren Fall nicht zu den familiären xanthomatösen Erkrankungen rechnen.

Zusammenfassung.

1 Es wurde ein sog. xanthomatöser Mischtumor beschrieben, der mit hoher Wahrscheinlichkeit als xanthomatöses Granulom zu diagnostizieren war und der in 13jähriger Wachstumsdauer eine außergewöhnliche Größe erreicht hat und wohl das größte, solide, xanthomatöse Granulom sein dürfte, das bisher beschrieben wurde.

2. Anstatt der zu erwartenden Hypercholesterinämie wurde in einer, ein halbes Jahr nach Exstirpation des xanthomatösen Gebildes vorgenommenen, Blutuntersuchung ein Blutcholesterinspiegel von nur 50 mg% gefunden, der die Möglichkeit einer trotzdem bestehenden Lipoidstoffwechselstörung aber nicht ausschließt.

3. Eine Vererbung der xanthomatösen Erkrankung ist in dem beschriebenen Falle nicht anzunehmen, da die hierzu geforderten Voraussetzungen nicht erfüllt sind.

Es ist mir eine angenehme Pflicht Herrn Univ.-Prof. Dr. Westhues für die freundlich gewährte Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen. Ferner danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Kirch für die bereitwillige Ueberlassung des histologischen Untersuchungsbefundes und Herrn Dr. Förtsch, Bischberg für die freundliche Mitteilung einiger wichtiger anamnestischer Angaben.

Schrifttum.

1) Arzt, L.: Beiträge zur Xanthom-(Xanthomatosis)-frage. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 126, 1919.

2) Aschoff, L.: Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zgl. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 47, 1910.

3) Brandt, M.: Zur „Xanthomfrage". Zgl. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 78, 1927.

4) Broß: Beiträge zur Kenntnis der generalisierten Xanthomatose. Virch. Arch. 227, 1920.

5) Bürger, M.: Die Klinik der Lipoidosen. Sonderdruck der „Klinischen Fortbildung". 1934.

6) Bürger und Reinhart: Genese der Xanthosis diabetica. Dtsch. med. Wchschr. Bd. 16, 1919.

7) Corten: Beitrag zur Histogenese des Xanthoms. Frkf. Ztschr. f. Path. Bd. 23, 1920.

8) Dietrich, A.: Ueber ein Fibroxanthosarkom mit eigenartiger Ausbreitung. Virch. Arch. 212.

9) Dubs, J.: Xanthomzellenbildung in der Uterusschleimhaut bei Funduscarcinom. Zbl. f. Path. Bd. 34, 1923.

10) Fahr, Th.: Zur Frage des Xanthoms. Zbl. f. Path. Bd. 30, 1920.

11) Fleissig, J.: Ueber die bisher als Riesenzellsarkome (Myelome) bezeichneten Granulationsgeschwülste der Sehnenscheiden. Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 122, 1913.

12) Gaul, W.: Ein Beitrag zur Lehre vom Xanthom. Zgl. Beitr. Bd. 74, 1925.

13) Hartert, W.: Zur Kenntnis der pigmentierten riesenzellhaltigen Xanthosarkome an Hand und Fuß. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 84, 1913.

14) Hoeßli, W.: Ueber Xanthom der Haut und der Sehnen. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 90, 1914.

15) Hueck: Referat über Cholesterinstoffwechsel. 20. Tagung der Dtsch. Path. Gesellschaft in Wzbg. 1925.

16) Hutter: Ueber ein Xanthom von ungewöhnlichem Sitz und seltener Größe. Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 201, 1927.

17) Kammer: Ein Fall von Riesenzellxanthosarkom u. über das Xanthom im allgemeinen. Inaug.-Diss. Freibg. 1908/9.

18) Kirch, E.: Ueber cystische xanthomatöse Geschwülste u. die Genese der xanthomatösen Geschwülste im allgemeinen. Zgl. Beitr. Bd. 70, 1922.

19) — Ueber die Genese der blastomatösen Xanthome. Verhdl. der Dtsch. Path. Gesellschaft, 18. Tagung, 1922.

20) — Ueber Wesen und Entstehung der xanthomatösen Geschwülste. Klin. Wchschr. Nr. 32, 1924.

21) — Ueber Wesen u. Entstehg. der xanthomat. Geschwülste. Aus den Verhdlg. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzb., 1924.

22) Körner, K.: Ueber ein cystisches Xanthom der Kniegegend. Virch. Arch. 253, 1924.

23) Krompecher: Makrophagen. Zgl. Beitr. z. path. Anat. und allg. Path. Bd. 56, 1913.

24) Landois und Reid: Das pigmentierte riesenzellhaltige Xanthosarkom der Extremitäten. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 95.

25) Lobeck: Ueber Xanthomzellenbildung in pathol. veränderten Mammae. Arch. f. klin. Chir., Bd. 141, 540, 1926.

26) Lubarsch, O.: Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wchschr. Bd. 18, 1918.

27) Nèkàm und Ottenstein: Zur Frage des Cholesterins bei Xanthomatose. Klin. Wchschr. Nr. 18, 1925.

28) Nöthen: Ein Fall von Fibroxanthosarkom. Frk. Ztschr. f. Fath. Bd. 23, 1920.

29) Petri, E.: Ein Beitrag zur Kenntnis der sog. Schaumzellentumoren. Frkf. Zeitschr. f. Path. Bd. 27, 1922.

30) Pinkus und Pick: Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wchschr. Bd. 33, 1908.

31) Planer-Friedrich, H.: Zur Kenntnis der xanthomatösen Blastome und Granulome. Inaug.-Diss., Erlangen, 1932.

32) Richter, W.: Ueber xanthomatöse Veränderungen der Haut. Münchn. med. Wchschr. S. 2163—2165, 1929.

33) Schmidt, E.: Beiträge zur Xanthomfrage. Arch. f. Dermat. und Syph. 140, 1922.

34) Seyler: Ueber xanthomatöse Granulome. Virch. Arch. 239, 1922.

35) Siemens, W.: Zur Kenntnis der Xanthome. Arch. f. Dermat. u. Syph. 136, 1921.

36) Silberberg, M.: Xanthome und Xanthoblastome. Virch. Arch. 254, 1925.

37) Spieß: Zur Lehre der von Sehnenscheiden und Aponeurosen ausgehenden Riesenzellensarkome. Frkft. Ztschrft. f. Path. Bd. 13, 1913.

38) Sonntag: Ueber intraartikuläre Xanthome des Kniees. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 223, 346, 1930.

39) Thannhauser: Ueber Lipoidosen. Klin. Wochenschrift Nr. 5, 1934.

40) Ucke, A.: Eine bösartige Schaumzellengeschwulst des Magens. Virch. Arch. 263, 1927.

41) Urbach, E.: Ueber Lipoidosen mit cutanen Erscheinungen. Klin. Wchschr. Nr. 16, 1934.

42) Weil, S.: Ueber die Bedeutung des Cholesterins für die Entstehung der Riesenzellgeschwülste der Sehnen und Gelenke. Berl. klin. Wchschr., S. 129, 1915.

43) Wustmann, O.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Hypercholesterinämie für die Entwicklung solitärer xanthomatischer Granulome. Ztschr. f. d. gesamte experim. Medizin, Bd. 46, 1925.

Lebenslauf.

Ich, Max Bock, wurde geboren am 30. August 1911 zu Nürnberg, als Sohn des Bankbeamten Heinrich Bock u. seiner Ehefrau Henriette, geb. Thomae.

Vom Mai 1918 ab besuchte ich die Volksschule in Artelshofen bei Vorra. Nach dem Tode meines Vaters im Januar 1920 siedelte ich mit meiner Mutter nach Ebermannstadt über. Von 1922 ab kam ich in die Realschule nach Forchheim, 2 Jahre später in die Realschule II nach Nürnberg. Die letzten 3 Schuljahre verbrachte ich an der Oberrealschule in Erlangen, wohin mir meine Mutter mittlerweile nachgefolgt war. Hier bestand ich Ostern 1931 die Reifeprüfung.

Vom S. S. 1931 ab widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen, wo ich im Oktober 1933 das Physikum und im November 1936 das medizinische Staatsexamen mit „sehr gut" bestand.

Seit 23. November 1936 bin ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen als Medizinalpraktikant tätig.